Die Wirkung von Pyrithioxin auf die bioelektrische Aktivität des Gehirnes von mit Barbiturat vorbehandelten Ratten

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Claudia-Maria Woischwill

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER UNIVERSITÄTS-NERVENKLINIK HOMBURG/SAAR

Direktor: Professor Dr.med.H.-H. MEYER

Abteilung für Klinische Neurophysiologie

Leiter: Dr.med. M. MORTILLARO

DIE WIRKUNG VON PYRITHIOXIN AUF DIE BIOELEKTRISCHE AKTIVITÄT DES GEHIRNES VON MIT BARBITURAT VORBEHANDELTEN RATTEN

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von

Claudia-Maria WOISCHWILL

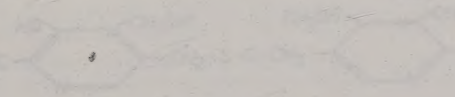
geb. am 2o.7.1945 in Bad Ischl

Dekan: Professor Dr.med. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr.med. E.W. FÜNFGELD

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung fand am 25.2.1972 statt.



INHALT

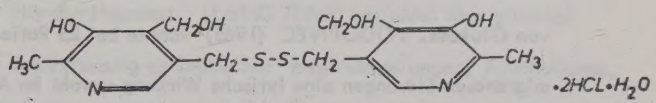
		Seite
I.	EINLEITUNG UND EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK	3
II.	METHODIK	13
III.	AUSWERTUNG DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN	24
IV.	EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE	30
V.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	49
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	57
VII.	SCHRIFTTUM	61

I. EINLEITUNG UND EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK

Seit einigen Jahren findet Pyrithioxin[1], das Derivat des Vitamin B_6, in der Therapie ein weitgespanntes Verwendungsgebiet.

Es handelt sich um das Bis - (3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methylpyridyl -(5)-methyl) -disulfid-dihydrochloridmonohydrat oder Pyritinol-dihydrochlorid-monohydrat.

ENCEPHABOL(R)



Seine Verwendung stützt sich auf Untersuchungen, die sowohl an Menschen, wie auch an Tieren durchgeführt wurden.

Die therapeutische Wirkung des Pyrithioxins am Menschen untersuchten u.a. FÜNFGELD, VODOPIVEC, BOCHNIK u. Mitarb., TEIJEIRA u. Mitarb., ZITA u. Mitarb. und DIEMATH u.a. .

---

[1] Präparat der Firma Merck AG, Darmstadt. Handelsname: Encephabol.

FÜNFGELD (1963) berichtete über gute therapeutische Erfolge durch Behandlung mit Encephabol(R) bei Patienten mit diffusen oder umschriebenen cerebralorganischen Störungen. Die Wirkung, d.h. die Rückbildung von neurologischen Herdsymptomen und Besserung des Allgemeinbefindens bei akuten und chronischen Erkrankungen, trat nach Meinung des Verf. binnen 3 - 8 Tagen nach Behandlungsbeginn auf. Bei Fällen mit pathologisch verlangsamtem EEG stellte der Autor eine Frequenzzunahme mit Abnahme der pathologischen Veränderungen fest. FÜNFGELD deutete solche Ergebnisse in Anlehnung an QUADBECK als Folge einer Abdichtung der Bluthirnschranke und eines verstärkten cerebralen Einbaues von Glukose. VODOPIVEC (1965) konnte bei 25 Patienten mit migränösen Störungen eine lytische Wirkung sowohl im Anfall als auch bei chronischer Anfallsbereitschaft nachweisen. BOCHNIK u. Mitarb. (1964) schreiben an Hand von Doppelblindversuchen bei Freiwilligen nach Schlafentzug dem Medikament eine mild-aktivierende, stimmungshebende, müdigkeitshemmende, aktivitätssteigernde und hungervermindernde Wirkung zu. Die normalen Ermüdungserscheinungen im EEG waren nach Pyrithioxin kaum beeinflußt, so daß diese Autoren entgegen der Meinung von BENTE keine Beeinflussung des EEG's durch Pyrithioxin feststellen konnten. Es wäre zu vermerken, daß nach BENTE dieses Pharmakon besonders bei "Insuffizienz des Vigilitätstonus"

indiziert ist. Ebenso wie FÜNFGELD konnten diese Autoren keine Dosis-Wirkungsbeziehung aufstellen. Im Szintigramm sahen ZITA u. Mitarb. (1967) mit radioaktiv markiertem Humanalbumin nach 4wöchiger Encephabolgabe (R) von 300 mg pro die eine Aufhebung der sog. "Nutritionsstarre im Alter" nach BIRKMAYER. Die Aktivitätsbelebung wurde statistisch signifikant gesteigert, was mit der Besserung des klinischen Bildes korrelierte. ROSENAU (1962) fand im Senium und bei Zerebralsklerotikern eine Besserung der altersbedingten Leistungsminderung des Zentral-Nervensystems im Hör-Synthesetest. LUSTIG (1963) berichtet über günstige Beeinflussung epileptischer Wesensänderungen, Alkoholismus, posttraumatischen und postinfektiösen Enzephalopathien sowie hirnatrophischer Prozesse. DIEMATH (1966) schließlich konnte während stereotaktischer Operationen am Menschen nach i.v.-Infusionen von Pyrithioxin Tiefenableitungen durchführen. Es gelang ihm während der akuten Versuche festzustellen, daß die bioelektrische Aktivität von Mandelkern, Hippocampus und Gyrus cinguli deutlich aktiviert wurde, während er an der motorischen Thalamusgruppe keine eindeutigen Veränderungen finden konnte. Die Wirkung trat 4 - 6 Minuten nach Beginn der Infusion von Pyrithioxin auf und überdauerte diese nur unwesentlich.

Die bioelektrischen Ermüdungserscheinungen, wie sie bei hirnstereotaktischen Operationen aufzutreten pflegen, waren vermindert. Der Verf. äußerte die Meinung, Pyrithioxin übe eine Wirkung auf den Vigilanztonus aus.
KÜNKELu. WESTPHAL haben neuerdings (1970) festgestellt, daß selbst unter der Bedingung oraler Gabe von Encephabol (R) im Akutversuch an gesunden jungen Probanden EEG-Veränderungen statistisch hoch signifikant nachgewiesen werden können. Sie setzen etwa 2 Stunden nach oberer Gabe ein und überdauern mindestens 6 Stunden. Sie werden als Ausdruck einer Aktivierung und Vigilanzanhebung interpretiert.

Auch an Tieren wurden zahlreiche Versuche unternommen, um die Wirkung und den Angriffspunkt des Pyrithioxins klären zu können. SIERRA u. Mitarb. (1963) untersuchten die Dosisabhängigkeit der Pyrithioxinwirkung an chronischen Katzen. Sie benutzten verschiedene Dosierungen des Medikamentes und beobachteten hierbei eine Steigerung der bioelektrischen Aktivität einiger Strukturen. SUGAYA u. Mitarb. (1967) fanden beim Studium der direkten corticalen Antwort bei mit Encephabol (R) behandelten Katzen eine Zunahme der langsamen negativen Wellen und des negativen DC-Shifts bei wiederholter Reizung. Sie deuteten diese Befunde als Ausdruck einer Steigerung der Erregbarkeit der Neuronen - möglicherweise nach Zunahme der EPSP's. Weitere neuro-

physiologische Untersuchungen veröffentlichte vor kurzem DOLCE (197o). Auf seine umfassenden Befunde, die die Veränderungen der evozierten Potentiale sowie der spontanen Potentiale, der Arousal-Reaktion und der Rekrutierungsantworten einschließen, wird in der Diskussion noch näher eingegangen werden. Weitere Untersuchungen wurden von TEIJEIRA u. Mitarb. (196o), MÜLLER-CALGAN u. Mitarb. (1962) und QUADBECK u. Mitarb. (1962) gemacht. Es wurde hier auf den Schutzeffekt von Pyrithioxin bei akuter Alkoholintoxikation hingewiesen sowie auf die - in Gegensatz zu höherer Dosierung stehende - sedative und aggressionshemmende Wirkung bei kleinen bis mittleren Dosen und auf die gesteigerte Höhenresistenz von Ratten. HOTOVY u. Mitarb. (1964) untersuchten die Wirkung von Pyrithioxin in einer Reihe von Tests. Sie berichteten u.a. über einen beruhigenden Effekt bei Katzen und über eine Steigerung der psychomotorischen Leistungsbereitschaft bei freiwilligen Versuchspersonen. Bei Ratten fanden die Autoren die LD 50 bei oraler Applikation bei mehr als 5 000 mg/kg und bei i.v.-Applikationen bei mehr als 300 mg/kg.

Die biochemische Wirkung des Pyrithioxin wurde von QUADBECK u. Mitarb. (1962) untersucht, die eine Beeinflussung der Bluthirnschranke im Sinne eines erhöhten Natrium- und eines verminderten

Phosphat-Transportes sowie einer Steigerung der Glukoseaufnahme fanden. Nach diesen Autoren zeigte Encephabol(R) keine Aktivierung der Krampfbereitschaft. BECKER u. Mitarb. (1966) sahen eine Normalisierung des vermehrten oder verminderten Glukoseverbrauches. Die Glukoseoxydationsrate verdoppelte sich unter Pyrithioxinmedikation, ohne daß dabei der O_2-Verbrauch merklich gesteigert wurde. DARGE u. Mitarb. (1969) verwandten ^{35}S-markiertes Pyrithioxin bei Ratten und konnten feststellen, daß der maximale Blutspiegel 2 Stunden nach oraler und 5 Minuten nach i.v.-Verabreichung erreicht wird, wohingegen beim Menschen das Maximum des Blutspiegels nach oraler Verabreichung schon nach 4o Minuten auftritt. Die Ausscheidung erfolgte fast vollständig über Urin und Stuhl. Bemerkenswert erscheint uns die Tatsache, daß die Konzentrationen des ^{35}S-markierten Encephabols(R) im Gehirn besonders gering waren. Nach NOVAK u. Mitarb. (1969) sind die wichtigsten Metabolite des Pyrithioxin das 5'-Desoxy-5'-methylthiopyridoxal und das 5'-Desoxy-5'-methylsulfinyl-pyridoxal.

Trotz dieser zahlreichen Befunde vermissen wir eine systematische Untersuchung über die Wirkung dieses Pharmakons auf die bioelektrische Aktivität des Gehirns, wenn wir von der kürz-

lich erschienenen Arbeit von DOLCE absehen. Es erschien uns aus diesem Grunde interessant und wichtig zu untersuchen, ob die klinischen Beobachtungen eine experimentelle Untermauerung finden würden. Da die klinische Erfahrung zu zeigen scheint, daß Pyrithioxin vor allem auf Symptome günstig wirkt, die als Folge funktioneller Störungen (siehe Versuche bei Patienten im Schlafentzug von BOCHNIK) oder organischen Schädigungen (s. Untersuchungen von FÜNFGELD) von Strukturen, die gewisse Beziehungen mit der Formatio reticularis haben, aufgefaßt werden können, haben wir uns die Frage gestellt, ob experimentell eine Wirkung des Medikamentes insbesondere auf diese Strukturen nachweisbar ist.

Um diese Frage beantworten zu können, mußten wir ein Modell finden, das uns erlaubt, eine bioelektrische Aktivität des Gehirns zu registrieren, die möglicherweise auf eine Dämpfung der Formatio reticularis zurückgeführt werden kann. Eine Untersuchung bei Ratten ohne pharmakologische Dämpfung der Formatio reticularis scheint uns ungeeignet, da die bioelektrische Aktivität des Gehirns von vielen Faktoren abhängig ist, die nicht immer in einer langdauernden Untersuchung konstant gehalten werden können. In einigen Kontrolluntersuchungen

haben wir festgestellt, daß das Medikament Encephabol(R) keine schlagartige Auswirkung hat, so daß man oft lange Zeit warten muß, bis die Wirkung eintritt. Da wegen der Schwankungen des Wachzustandes des Tieres ein causaler Zusammenhang zwischen Medikamentenwirkung und Veränderung der bioelektrischen Aktivität nicht mit Sicherheit angenommen werden kann, mußten wir eine besondere Methode wählen, um eine Konstanz der bioelektrischen Aktivität zu erreichen. Diese Konstanz kann man entweder durch eine "Cerveau isolé" -Präparation oder durch eine pharmakologische Ausschaltung der Formatio reticularis erreichen. Seit den wegweisenden Versuchen von BREMER (1935) wird die Cerveau isolé-Präparation immer wieder angewandt, um ein schlafähnliches Bild der bioelektrischen Aktivität des Gehirnes zu erzeugen. Aus folgenden Überlegungen aber haben wir diese Methode nicht benutzt:

1.) Eine Cerveau isolé-Präparation trennt die caudalen Teile der Formatio reticularis, die das aktivierende System einschließen, von den cranialen, so daß eine eventuelle Wirkung der zu untersuchenden Substanz auf die caudalen Teile keinesfalls mit erfaßt werden kann.

2.) Bei Cerveau isolé-Präparation wäre es unmöglich gewesen, das Verhalten der Reizschwelle bei Reizung der caudalen

Formatio reticularis zu untersuchen, da die diesbezüglichen Kerne von den cranialen Strukturen abgetrennt gewesen wären.

3.) Die Bedeutung der verschiedenen synchronisierenden bzw. desynchronisierenden Strukturen, die durch den Schnitt ausgeschaltet werden, ist keineswegs eindeutig geklärt (siehe Übersicht bei JOUVET (1962), MORUZZI (1964)), so daß die Deutung einer eventuellen Wirkung sicher schwierig ist, zumal wenn man berücksichtigt, daß die Versuche bei intakten Tieren nur unsystematisch und unvollständig durchgeführt worden sind. Wegen dieser methodologisch bedingten Einschränkungen wählten wir an Stelle der Cerveau isolé - Präparation das medikamentöse Verfahren zur Konstanterhaltung der bioelektrischen Aktivität, insbesondere weil die Wirkung der Barbiturate durch zahlreiche Untersuchungen ausreichend bekannt und belegt ist. Da bekanntlich Barbiturate selectiv auf die Formatio reticularis einwirken, schien es uns angezeigt, eine niedrige Dosierung von Nembutal(R) zu benutzen, um eine gleichbleibende Aktivität sowohl der cortikalen, als auch der subcortikalen Strukturen zu erzwingen. Nach Verabreichung geringer Dosen von Nembutal(R) erreichen wir die folgenden Auswirkungen auf die bioelektrische Aktivität des Rattengehirnes:

a) Eine Synchronisation der bioelektrischen Aktivität im Cortex.

b) Das Auftreten von sogenannten Barbituratspindeln im Cortex, die dieselben Charakteristika haben wie diejenigen, die bei spontanem Schlaf auftreten.

c) Eine Erhöhung der Reizschwelle der Formatio reticularis, d.h. der minimalen Reizstärke, die notwendig ist, um eine Desynchronisation im Cortex und eine Synchronisation im Hippocampus (arousal reaction) zu erzeugen.

Falls unter diesen Versuchsbedingungen ein Medikament eine verminderte Spindelaktivität und eine Veränderung der Reizschwelle der Formatio reticularis erzeugt, wäre es möglich anzunehmen, daß zumindest ein Antagonismus zwischen Barbituraten und dem zu untersuchenden Medikament wahrscheinlich ist. Wir werden an Hand unserer Ergebnisse in der Diskussion auf diese Problematik zurückkommen.

II. METHODIK

Unsere Untersuchungen wurden an 23 Albino-Ratten weiblichen Geschlechtes (Stamm Wistar / Hannover) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 15o g durchgeführt. Die Tiere wurden unter Aethernarkose intubiert und nach i.p.-Injektion von Tubocurarin oder Succinylcholin (Pantolax(R)) 2 mg/kg bzw. 5o mg/kg mittels einer Beatmungspumpe (Phipps & Bird 7o/886) künstlich beatmet. Die Beatmungspumpe war je nach Notwendigkeit regulierbar: Erfahrungsgemäß schwankte die optimale Frequenz zwischen 5o und 65 pro Minute. Die Tiere wurden dann in einem stereotaktischen Gerät von STOELTING 51200 fixiert und die Druckstellen wurden mit 1 %iger adrenalinfreier Novokainlösung infiltriert. Dies war insbesondere notwendig, da wir Schmerzen vermeiden wollten, die eine Wirkung auf die bioelektrische Aktivität des Gehirns haben können (s. unten). Nach lokaler Anaesthesie wurde die Schädeldecke durch einen T-förmigen Schnitt freigelegt und eine sorgfältige Stillegung der Haemorrhagien unternommen. Mit einem Zahnbohrer (KALTENBACH u. VOIGT) wurden 3 Löcher (durchschnittlich o,5 mm) an jeder Hemicalotte gebohrt:
2 frontale (rechts und links), 2 parietale (rechts und links) und 2 occipitale (rechts und links). Diese Bohrlöcher dienten den Cortikalableitungen.

Für die subcortikalen Ableitungen bzw. Reizungen (von Hippocampus dorsalis und von Formatio reticularis mesencephali, (Nucleus subcuneiformis und cuneiformis)) mußten wir eine stereotaktische Methode anwenden, die uns erlaubte, mit Sicherheit die zu untersuchenden Gebiete zu treffen. Dazu benutzten wir den Atlas für Ratten von FIFKOVA und MARSALA (1967): An Hand von 3 Parametern ist es möglich, gezielte Gebiete mit großer Sicherheit zu erreichen. Von einem Bezugspunkt aus (Kreuzungspunkt der Sutura sagittalis mit der Sutura coronaria (Null-Punkt von FIFKOVA und MARSALA)) kann man, falls der Schädel so im stereotaktischen Gerät fixiert ist, daß zwischen diesem Punkt und der Kreuzungsstelle der Sutura sagittalis mit der Sutura Lambdoidea ein Höhenunterschied von 1 mm besteht, alle subcorticalen Gebiete erreichen. Jedes dieser Areale ist durch 3 Parameter gekennzeichnet, die die räumliche Beziehung zwischen dem Null-Punkt und dem zu erreichenden Gebiet festlegen. Praktisch wird ein Gebiet wie folgt erreicht: Über den Null-Punkt wird senkrecht an einem Halter, der am Mikromanipulator befestigt ist, eine Nadel fixiert, die in sagittaler bzw. frontaler Richtung so bewegt wird, bis die durch die ersten zwei Parameter gekennzeichnete Stelle der Calotte erreicht wird, an der zur Einführung der Elektrode ein Loch gebohrt werden muß. Der erste Parameter besagt, wieviel mm nach vorn

bzw. nach hinten diese Nadel verschoben werden muß. Eine negative Zahl bedeutet eine Verschiebung nach vorne, eine positive eine Verschiebung nach hinten. Der erste erreichte Punkt markiert die Frontalebene, in der das gesuchte Gebiet, bezogen auf den Null-Punkt, liegt. Falls das Gebiet nicht in der Mittellinie liegt, muß man entsprechend den Angaben des zweiten Parameters (lateraler Parameter) die Nadel seitlich rechts oder links bewegen. Diese beiden ersten Parameter (anterior - posterior und lateralis) zeigen also, in welcher frontalen bzw. sagittalen Ebene das Gebiet liegt. In dem nun erreichten Punkt wird ein Bohrloch angelegt, durch welches die Elektrode in der Tiefe die gewünschten Strukturen erreichen kann. Die Tiefe, also die Horizontalebene, wird von dem dritten Parameter definiert.

Die Formatio reticularis wird erreicht, indem man vom Null-Punkt 5,5 mm nach hinten und 1,8 mm nach seitlich ein Bohrloch anlegt: Eine Elektrode erreicht die gewählten Kerne (Nucleus subcuneiformis und cuneiformis), wenn sie vom Cortex ausgehend 6 mm in der Tiefe vorgeschoben wird. In der gleichen Reihenfolge sind die Werte für den Hippocampus dorsalis 3,5 / 2,o / 2,5 mm.

Die Elektroden, die wir benutzen, um die bioelektrische Aktivität des Cortex abzuleiten, bestanden aus o,3 - o,4 mm dickem und 5 - 6 mm langem Silberdraht. Dieser wurde in ein 1o - 15 mm langes Stück einer üblichen Spritzenkanüle eingeschoben und durch Druck befestigt. Der Draht überragte die Kanüle nur um o,5 - o,6 mm. Diese Spitze wurde abgeschliffen und stumpf gemacht. Der Draht konnte - einmal in die Schädellöcher gesteckt - nur epidural liegen, da die Kanüle wegen ihres größeren Durchmessers gleichzeitig als Halterung für die Elektrode und als Anschlag auf der Calotte diente. Am anderen Ende der Kanüle wurde eine 1o - 12 cm lange Leitung aus isoliertem Kupferdraht durch Druck befestigt, die in einem zweiten ebenfalls durch den Druck befestigten Kanülenstück endete; ein guter Kontakt mit der Kanüle wurde erreicht, indem die Endteile des Drahtes vorher abisoliert wurden.

Die subcortikalen Elektroden wurden aus 1o - 13 mm langen Stücken von Injektionskanüle Nr. 1 angefertigt. Diese Stücke hatten am oberen Drittel eine seitliche Kerbe, durch die zwei durch Trimel oder Diamel isolierte Stahldrähte (o,1o - o,15 mm Durchmesser) so eingeführt waren, daß sie aus dem unteren Ende der Kanüle ca. 2 cm und aus der Kerbenöffnung ca. 7 cm hervorragten. Die unteren Drahtteile wurden eng parallel zusammengezogen und zusammen mit dem Kanülenstück mit Isolierlack bestrichen;

nach einem Aufenthalt von 2 - 3 Stunden im Wärmeschrank bei 15o - 18o° erreichte man durch die Erhärtung des Lackes eine bessere Fixierung der Drähte an die Kanülenstücke, sowie ein festes Parallellaufen der unteren Drahtenden, die später schräg geschnitten wurden, um zwei nicht isolierte Oberflächen zu erhalten, die zum Abfangen der Potentiale in tieferen Gebieten dienten. Die anderen Enden der aus der Kerbe des Kanülenstückes hervorragenden Stahldrähte wurden, genau wie die cortikalen Elektroden nach Abisolierung mit durch Druck befestigten dünnen Kanülen versehen.

Sowohl die corticalen als auch die subcorticalen Elektroden mußten danach fixiert werden, um Bewegungsartefakte und mechanische Schädigungen des Hirngewebes zu vermeiden.

Zu diesem Zweck haben wir am Os nasofrontale eine Schraube befestigt, an der mittels Zahnzement eine 3,5 cm lange, 3,5 mm über und parallel der Sutura sagittalis laufende große Kanüle (longitudinaler Stift) (Abb. 1) und eine ebenfalls 3,5 mm über der Schädelkalotte und 3 - 4 mm seitlich der Sutura sagittalis laufende U-förmige Kunststoffplatte (Abb. 2) fixiert. wurde.

Abb. 1: Das Bild zeigt, wie der Kopf des Tieres am stereotaktischen Gerät fixiert wird. Über der Kalotte läuft der longitudinale Stift, der mittels Zahnzement an eine Schraube im Os nasofrontale fixiert ist. Diese Schraube benutzten wir als Referenzelektrode.

Abb. 2: Blick von oben auf einen am stereotaktischen Gerät fixierten Schädel mit longitudinalem Stift und Kunststoffbrücke. Außerdem sind die corticalen Elektroden zu sehen, die in 1o - 12 cm langen Leitungen enden.

Jeder der beiden Arme der Kunststoffplatte war mit 3 Löchern versehen, durch die die corticalen Elektroden eingeschoben wurden, bis sie die Calottenlöcher erreicht hatten. Danach wurden die Elektroden durch ein Tröpfchen Zahnzement fixiert. Da die Elektroden für die gewählten subcorticalen Gebiete näher der Mittellinie lagen, wurden sie durch Zahnzement an dem longitudinalen Stift befestigt (Abb. 3).

Abb. 3: Das Bild zeigt eine subcorticale Elektrode (Hippocampus), die am longitudinalen Stift durch Zahnzementtröpfchen fixiert und mit der Anschlußplatte verbunden ist.

Diese Anordnung hat den Vorteil, daß alle Elektroden nicht durch Zahnzement direkt an der Schädelkalotte befestigt werden mußten, was Artefakte und Schädigungen des Hirngewebes vermeiden half.

Die Verbindung aller Elektroden mit dem Ableitgerät wurde - wie oben bereits angedeutet - folgendermaßen hergestellt: Sowohl die cortikalen wie die subcortikalen Elektroden endeten in 7 - 10 cm langen Leitungen, die mit einer Kanüle versehen waren. Die Kanülenstücke wurden als Stecker benutzt, die in dickere Kanülen eingesteckt wurden, die an einer Kunststoffplatte (Abb.3) angelegt waren. Von dieser Kunststoffplatte liefen dann die Drähte zum EEG-Gerät. Um einen guten Kontakt zu gewährleisten, mußten wir Kanülen finden, die ineinandergeschoben werden konnten. Dies war bei der Kanülengröße Nr. 16 bzw. Nr. 1 der Fall.

Zur Registrierung der bioelektrischen Aktivität benutzen wir ein 8 bzw. 16-Kanal-EEG-Gerät der Firma Schwarzer, wobei ein Kanal zur EKG-Aufzeichnung verwandt wurde. Dies erlaubte uns eine ständige Kontrolle über die Herzaktion des Tieres. Die Ableitungen erfolgten sowohl bipolar als auch unipolar: in diesem Falle diente die Schraube am Os nasofrontale als Referenzelektrode.

Auch die Aktivität des Hippocampus wurde bipolar und monopolar abgeleitet. Die Elektroden in der Formatio reticularis wurden hingegen nur zur Reizung benutzt. Bei der Reizung haben wir ein Gerät der Firma Tönnies R 61 - E benutzt: Die Reizungen wurden über eine Isolierungseinheit zum Präparat gebracht. Die Reizungsparameter waren - was die Frequenz und die Dauer der Impulse anbetrifft - konstant, das heißt: 250 /sec. bzw. 7 msec. Die Reizstärke wurde hingegen ständig gewechselt, um die Reizschwelle sowohl vor als auch nach Verabreichung der Substanzen zu bestimmen. Ein Oszillograph von Phillips G M 5 600 diente als Monitor, um die Reizstärke, die wir in Volt angaben, exakt zu erfassen.

Die Präparation des Tieres beanspruchte 2 Stunden. Nach dem Anschluß der Elektroden wurde noch mindestens 1/2 Stunde unter normalen Bedingungen abgeleitet, d.h. ohne Gabe jeglichen Medikamentes. Während dieses Zeitraumes waren die Auswirkungen der unter der Operation angewandten Aether-Kurznarkose abgeklungen, so daß wir weitgehend stationäre und vergleichbare Ausgangsbedingungen voraussetzen konnten. Die in dem stereotaktischen Gerät fixierten Tiere wurden in einen faradischen Käfig gebracht und - soweit wie möglich -

vor Licht und Lärm geschützt, um unerwünschte Reize weitgehend zu verhindern.

Auf eine histologische Kontrolle haben wir verzichtet, da die bioelektrische Aktivität der zu erreichenden Strukturen (Hippocampus dorsalis) Charakteristika aufweisen, die mit größter Wahrscheinlichkeit die gute Lage der Elektrode in dem abzuleitenden Gebiet anzeigen.

Die Tiere wurden in zwei Gruppen unterteilt:
11 Tiere bekamen Nembutal(R) i.p. 5 mg/kg und dienten als Kontrolle, um die bioelektrische Aktivität unter Barbituratein wirkung zu untersuchen, den anderen 12 Tieren wurde dagegen zuerst Nembutal(R) (5 mg/kg i.p.) und 25 bis 35 Minuten danach 2oo mg/kg i.p. Encephabol in 1o %iger Lösung verabreicht. Danach wurde weitere 9o bis 12o Minuten abgeleitet.

III. AUSWERTUNG DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN

Die Wirkung der Pharmaka auf die cerebrale bioelektrische Aktivität und auf die Erregbarkeit der Formatio reticularis kann unter Berücksichtigung vieler Gesichtspunkte festgestellt werden.

Bei allen Tieren, d.h. sowohl bei der Nembutalgruppe wie auch bei der Nembutal-Encephabol-Gruppe haben wir die gesamte cerebrale bioelektrische Aktivität (EEG und Hippocampogramm), die Häufigkeit der Spindeln und die Reizschwelle der Formatio reticularis studiert.

1. EEG und Hippocampogramm.

Die bioelektrische Aktivität des Cortex und des Hippocampus wurde vor und nach Nembutal(R) -Gabe registriert und als Kontrolle benutzt: Bei der Nembutal(R)-Encephabol(R)-Gruppe haben wir studiert, ob das bioelektrische Bild der mit Nembutal vorbehandelten Tiere unter Encephabol modifiziert wurde.

2. Häufigkeit der Barbiturate-Spindeln im Cortex.

Nach Nembutal(R)-Gabe treten Spindeln auf, die binnen 40 Minuten ihr Maximum an Häufigkeit zeigen. Die Häufigkeit pro Minute wurde für die gesamte Dauer der Experimente berechnet. Die Gabe von Encephabol(R) bewirkt eine Verminderung der Häufigkeit, die wir statistisch untersucht haben (siehe unten).

3. Reizschwelle der Formatio reticularis.

Die Reizschwelle der Formatio reticularis zur Auslösung einer arousal-reaction wurde vor und nach Nembutal(R)-Gabe untersucht: Bei der Nembutal-Encephabol-Gruppe wurde nach Encephabol(R)-Gabe die Schwelle noch einmal überprüft. Die Werte vor und nach Medikamentengaben wurden dann statistisch untersucht (siehe unten).

Wir haben das eindeutige Auftreten von Thetawellen im Hippocampus gleichzeitig mit der Reizung der Formatio reticularis zusammen mit der Desynchronisation - falls vorhanden - im Cortex als Beweis einer arousal-reaction betrachtet. Andere Kriterien, etwa die Dauer der arousal-reaction, haben wir nicht benutzt, weil dies von vielen Autoren kritisiert wird (PAUL - DAVID et al., 1960).

Es wäre darauf hinzuweisen, daß man auch die Frequenz der Theta-Wellen im Hippocampus berücksichtigen könnte, um den funktionellen Zustand der Formatio reticularis zu untersuchen. Wir wissen jedoch, daß gewisse Beziehungen zwischen der Frequenz der Theta-Wellen und der Erregbarkeit der Formatio reticularis bestehen (STUMPF, 1965). Wir hätten aber die Auswertung der Frequenz nur visuell durchführen können, so daß viele subjektive Faktoren die Aussagekraft dieser Auswertung stark vermindert hätten: Infolgedessen haben wir dieses Kriterium nicht angewandt.

Aus technischen Gründen war es uns nicht möglich, alle Tiere genau zu dem gleichen Zeitpunkt nach der Verabreichung der Medikamente zu reizen, so daß bei der Ermittlung der Kurven der Mittelwerte Schwierigkeiten auftauchten. Diese umgingen wir dadurch, daß wir nicht die ursprünglich gefundenen Meßwerte einsetzten, sondern auf den Kurven im Abstand von 10 Minuten je einen Wert ablasen,[1] den wir dann zur Bildung der Mittelwerte heranzogen.

Die Einzelwerte wurden durch Auszählen bestimmt; weitere Berechnungen[2] wurden mit der Rechenmaschine Canola 167 und dem Tischcomputer Wang 700 A durchgeführt.

---

1) d.h. wir berücksichtigten die Werte, die den Intervallen von 10' am nächsten lagen, z.B. 8, 9, 11, 12 Minuten = 10 Minuten-Werte, usw.

2) d.h. die Berechnung der Mittelwerte, der Standard-Abweichungen vom Mittelwert und der Standardfehler.

Um einen besseren Überblick über den Verlauf der Mittelwerte von Reizschwelle und Spindelhäufigkeit[+)] zu haben, stellten wir die gefundenen Werte einmal in Absolutwerten als Differenz der aktuellen Reizstärke zur Ausgangsreizstärke, bzw. direkt als aktuelle Spindelhäufigkeit dar, zum anderen als Prozentzahlen der Ausgangsreizstärke bzw. der maximalen Spindelhäufigkeit. In ihrem Verlauf wichen die sich entsprechenden Kurven nur unbedeutend voneinander ab. Wir möchten deshalb hier nur den Verlauf der Prozentualwerte darstellen.
Die Mittelwerte der Reizschwelle und der Häufigkeit pro Minute der Spindeln werden in den Tabellen wiedergegeben und in Kurven dargestellt.

Mit dem oben genannten Tischcomputer ermittelten wir für jeden der 10-Minuten-Werte außerdem die Sigma und Epsilonwerte, welche die mittlere Streuung der Einzelwerte bzw. des Mittelwertes angeben. Anschließend verglichen wir die Kurven der Nembutal-Gruppe mit denen der Nembutal-Encephabol-Gruppe mit Hilfe des Signifikanztestes nach STUDENT.

Die cortikalen Aktivitäten wurden im Einzelfall nicht ausgemessen, sondern im Verlauf der Ableitung vergleichend beschrieben.

+) In diesem Zusammenhang bedeutet Spindelhäufigkeit - Häufigkeit des Auftretens von Spindeln.

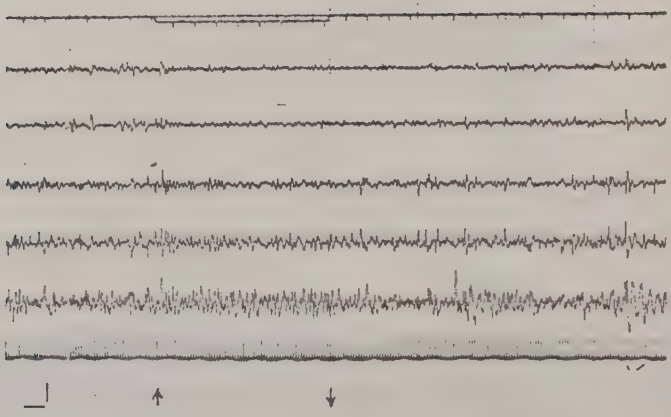


Abb. 4: Typisches Bild der bioelektrischen Aktivität eines unbehandelten Tieres.
Ableitungen: 1 frontoparietal re.
2 parietooccipital re.
3 frontoparietal li.
4 parietooccipital li.
5 H C dorsalis re.
6 EKG.
Pfeile: F.R. Reizung (Reizstärke o,7 V).
Eichung: 1 sec. 2oo µV.

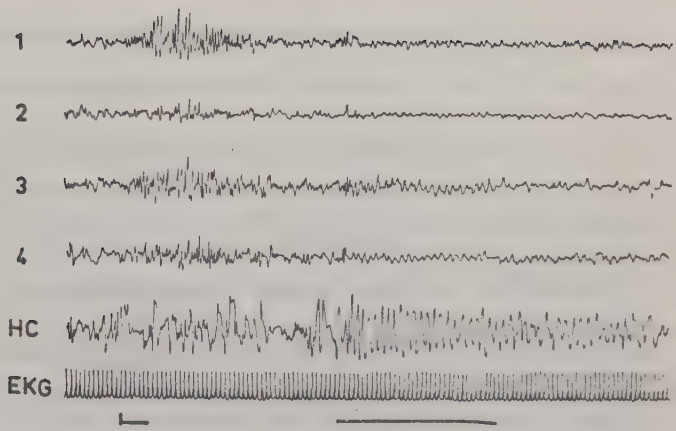


Abb. 5: Typisches Bild einer durch Reizung der F.R. ausgelösten arousal reaction: Desynchronisation im Cortex und Synchronisation (Theta-Aktivität) im Hippocampus. Die Reizung wird von der unteren Linie angezeigt. Ableitung wie im Bild 4.
Eichung: 1 sec. 50 μV.

IV. DIE EXPERIMENTELLEN ERGEBNISSE

1. Bioelektrische Aktivität des unbehandelten Rattengehirnes.

Das EEG der unbehandelten Ratte besteht aus niedergespannter, schneller Aktivität um 8 - 12 c/s und einer Amplitude bis 5o uV, in die 5 - 6 c/s Wellen eingestreut sind. Ihre Amplituden schwanken zwischen 5o und 15o uV (Abb. 4). Das bioelektrische Bild des Hippocampus ist durch eine Mischaktivität gekennzeichnet, bei der schnelle mit langsameren Wellen abwechseln (Abb. 5). Das Bild ist meist deutlich unregelmäßig. Die bioelektrische Aktivität sowohl des Cortex wie des Hippocampus hängt von dem Wachzustand des Tieres ab. Eine Reizung in der Formatio reticularis löst eine "arousal reaction" aus, d.h. eine Desynchronisation im Cortex und eine Synchronisation im Hippocampus in Form einer regelmäßigen, meist hochgespannten Aktivität um 3 - 6 c/s (Abb. 5). Diese "arousal reaction" wird nur dann ausgelöst, wenn die Reizstärke einen gewissen Wert erreicht hat (Reizschwelle).

2. Effekt des Nembutal(R) auf die bioelektrische Aktivität des Rattengehirn

Die i.p.-Verabreichung von Nembutal(R) (5 mg/kg) bewirkt eine deutliche Veränderung der cortikalen Aktivität.

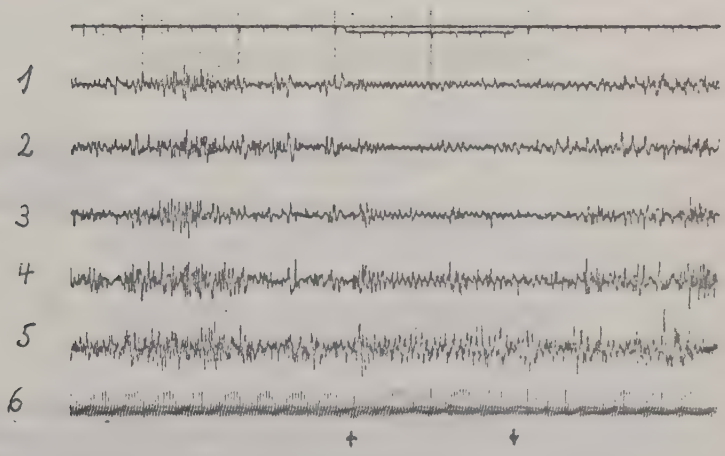


Abb. 6: Dieselbe Ratte der Abb. 4 20′ nach Nembutal(R)-Wirkung. Deutliches Auftreten von Spindeln im Cortex mit Zunahme der Amplitude der Tätigkeit sowohl im Cortex wie auch im HC.
Die Reizung im F.R. (Pfeile), jetzt mit erhöhter Reizstärke (1,2 V), bewirkt eine arousal reaction.
Ableitung und Eichung wie in Bild 4.

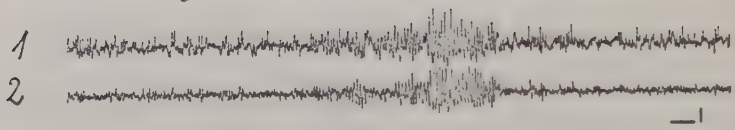


Abb. 7: Typisches Beispiel einer gruppierten Entladung mit An- und Abschwellen der Amplituden (Spindeln). Unipolare Ableitung von frontalen (1) und zentralen (2) Regionen.
Eichung: 1 sec. 100 μV.

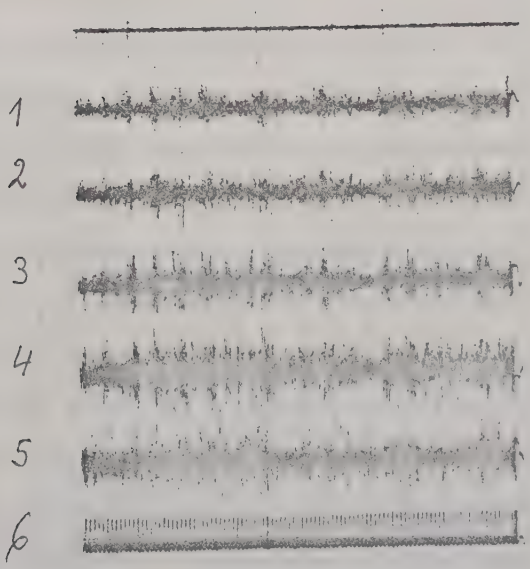


Abb. 8: Dasselbe Tier wir in Abb. 4 und 6.
Aufzeichnung mit langsamerem Papiervorschub:
Die Spindeln kommen besser zum Vorschein.
Eichung: 5 sec. 100 µV.

Tabelle I:

Tier Nr.	Maxim. Häufigkeit	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	min. Ne
4	2,04	78,4	100,0	91,7											
5	1,5o	100,0	70,0	92,0	89,3	86,7	81,3	63,3	36,7	36,7	4o,o	4o,o	36,7		
6	4,25	52,9	100,0	85,9	64,7	45,9	43,5	45,4	42,4	35,3					
7	3,70	54,1	81,9	94,6	100,0	91,9	85,7	81,1	78,4	62,2	54,1	60,8	57,0		
8	2,53	59,3	75,1	89,7	100,0	96,8	81,4	75,1	65,2	46,6					
1o	1, 50	53,3	24,0	43,0	62,0	80,0	100,0	88.7	78,7	68,0	58,0				
11	2, 50	60,0	100,0	92,0	84,8	76,0	64,0	52,0							
12	2, 40	25,0	70,0	79,2	89,6	100,0	89,6	77,5	66,7	62,5	58,3	62,5			
13	3, 60	16,7	97,2	100,0	77,8	61,1	69,4	75,0	62,5						
14	2, 25	22,2	44,4	66,7	91,1	97,8	100,0	98,7	9o,2,	71,1					
15	2, 20	100,0	95,5	87,3	80,0	75,0	72,7	67,3	55,0	44,1					
MW		56,536	78,000	83,827	83,930	81,120	78,60	72,41	63,978	53,313	52,600	54,433			
6		28,400	25,147	16,142	13,053	17,429	17,214	16,o8o	17,37o	14,272	8,615	12,529			
6		8,563	7,582	4,867	4,128	5,517	5,443	5,o85	5,79o	5,o46	4,3o8	7,233			

Mittelwerte der Spindelhäufigkeit unter Nembutal, ausgedrückt in % des Maximalwertes der Einzelversuche

Mittelwerte der Spindelhäufigkeit unter Nembutal, ausgedrückt in % des Maximalwertes der Einzelversuche.

Hier treten gruppierte 7 - 9 c/s Wellen auf, die ein deutliches An- und Abschwellen der Amplitude (waxing - waning) zeigen (Abb. 6). Diese gruppierten Wellen dauern 3 - 6 sec. an und zeigen ein Maximum in Amplitude und Ausprägung in den vorderen Hirngebieten. Man bezeichnet sie auch als Spindeln (Abb. 7). Sie sind oft synchron in verschiedenen Gebieten, können aber auch asynchron auftreten (Abb. 8). Die Aktivität zwischen den einzelnen Spindeln zeigt bei der von uns angewandten Dosierung von Nembutal(R) keinen großen Unterschied gegenüber der unbehandelten Tiere. Die Anzahl der Spindeln pro Minute ist von Tier zu Tier recht unterschiedlich. Das Maximum der Häufigkeit wird meist binnen 40 min. nach Verabreichung des Medikamentes erreicht; bei einigen Fällen trat eine Verzögerung bis 6o min. ein. Die Anzahl der Spindeln nimmt allmählich ab, um 9o - 1oo min. nach Verabreichung auf 5o - 6o % des Maximums zu sinken (Tabelle I). Die graphische Darstellung dieses Verlaufes der Spindelhäufigkeit zeigt einen ziemlich raschen Anstieg mit einem Maximum zwischen 3o und 4o min., das weitere 3o - 4o min. konstant bleibt, um danach langsam abzuklingen. Die starke Streuung der Werte könnte durch eine unterschiedliche Resorption des Nembutals(R) (WIECK et al., 1966) wie auch durch Einflüsse der Umgebung (wie z.B. akustische Reizung) erklärt werden.

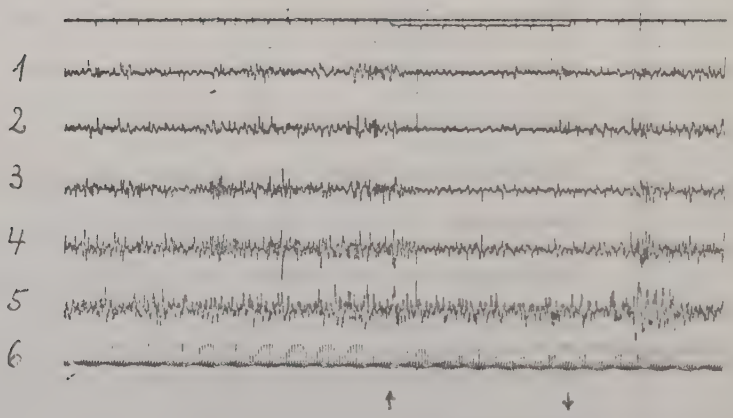


Abb. 9: Dasselbe Tier von Abb. 4 und 6 und 8.
Die Reizung im F.R. (Pfeile) mit Reizstärke o,7 V löst keine arousal reaction aus (Reizschwelle - Erhöhung): d.h. 10' nach Nembutal (R) ist die Reizstärke o,7 V (Abb. 4) nicht mehr in der Lage, eine arousal reaction zu bewirken. Eine Reizstärke von 1,2 V (Abb. 6) löst hingegen eine arousal reaction aus.
Ableitung und Eichung wie in Abb. 4 und 6.

Tabelle II:

Tier Nr.	Ausgangs-Reizstärke V	1o	2o	3o	4o	5o	6o	7o	8o	9o	100	11o	120	130 min.
4	2,00	100,0	1o2,0	123,o										
5	1,45	101,4	103,4	117,2	1o6,9	117,2	117,2	117,2	117,2	117,2	123,4	117,2	117,2	117,2
6	0,9o	1o6,7	111,1	111,1	122,2	133,3	133,3	170,0	188,9	196,7				
7	1,00	100,0	140,0	133,0	124,o	1o9,0	105,0	120,0	100,0	110,0	114,0			
8	0,7o	100,0	142,9	128,6	142,9	114,3								
1o	0,85	103,5	109,4	122,4	129,4	135,3	138,8	129,4	141,2	137,6	137,6			
11	0,65	1o6,2	126,2	146,2	167,7	176,9	213,8	2o4,6	187,7	152,3	152,3			
12	o,70	100,o	117,1	142,9	154,3	142,9	154,3	128,6	145,7	170,0	132,9			
13	0,5o	100,0	140,0	140,0	140,0	88,0	1oo,o	1oo,o	1oo,o	1oo,o				
14	0,5o	100,0	118,0	16o,o	16o,o	146,o	16o,o	16o,o	144,o					
15	0,2o	130,0	180,0	145,0	145,0	115,0	150,0	140,0	115,0					
MW		1o4,346	126,373	133,582	138,24o	127,79o	141,378	141,o89	137,744	140,542	132,o4o			
6		8,887	23,o84	14,668	18,798	24,614	34,5o5	32,o84	33,57o	34,856	14,51o			
ℓ		2,68	6,954	4,4225	5,944	7,784	11,5o1	1o,688	11,19o	13,174	6,489			

Mittelwerte der Reizstärke unter Nembutal, ausgedrückt in % der Ausgangswerte der Einzelversuche

Mittelwerte der Reizstärke unter Nembutal, ausgedrückt in % der Ausgangswerte der Einzelversuche.

Eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Tiere dürfte ebenfalls eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen.

Nembutal(R) induziert (in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren) in der von uns angewendeten Dosierung eine wesentliche Veränderung der hippocampalen Aktivität. Es tritt eine deutlichere Unregelmäßigkeit auf mit einer leichten Zunahme der schnelleren Komponenten (20 c/s Wellen). Die Reizschwelle um eine arousal - reaction auszulösen, nimmt hingegen deutlich zu (Abb. 9). Setzt man die Reizschwelle des unbehandelten Tieres gleich 100 %, so zeigt sich binnen 3o - 4o min. eine Zunahme auf 14o %, die über 3o - 4o min. konstant bleibt (Tabelle II).

Es besteht also eine Parallelität zwischen der prozentualen Häufigkeitszunahme der Spindeln und der prozentualen Erhöhung der Reizschwelle. Die Parallelität begründet sich auf einen dämpfenden Angriff des Medikamentes in der Formatio reticularis.

3. Wirkung des Encephabol(R) auf die bioelektrische Aktivität des mit Nembutal(R) behandelten Tieres.

Die Verabreichung von Encephabol(R) (2oo mg/kg i.p.) eine halbe Stunde nach Nembutal(R)-Gabe induziert nach einer Latenz von 3o - 5o min. eine Verminderung der Spindelhäufigkeit sowie eine Zunahme der schnellen Aktivität im Cortex und eine Amplitudenzunahme im Hippocampus. Die Auswirkung auf die Mischaktivität im Hippocampus zeigt sich - wie oben ausgeführt - als Amplitudenzunahme; wir konnten aber weder eine Synchronisation, noch eine Vermehrung der schnellen Komponente beobachten.

Abb. 1o, 11 und 12 zeigen an Hand eines typischen Beispieles die Entwicklung der bioelektrischen Aktivität vor jeglicher Behandlung (Abb. 1o), 25' nach Nembutal(R) (Abb. 11) und 57' nach Encephabol(R) (Abb. 12).

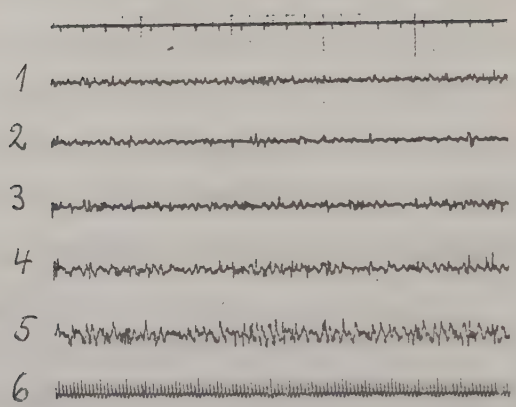


Abb. 10: Bioelektrische Aktivität des Cortex und HC eines Tieres vor jeglicher Behandlung. Ableitung und Eichung wie Abb. 4.

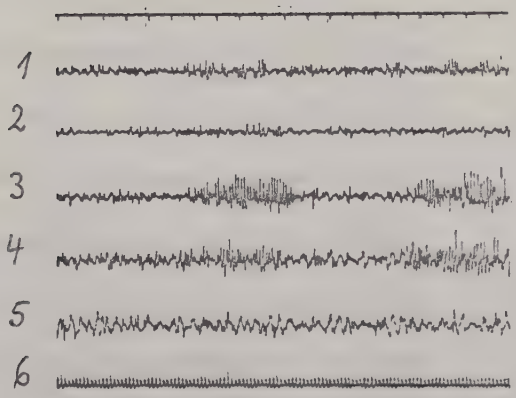


Abb. 11: Dasselbe Tier von Bild 10:
25' nach Nembutal(R) : beachte die Spindeln im Cortex.
Ableitung und Eichung wie Abb. 4.

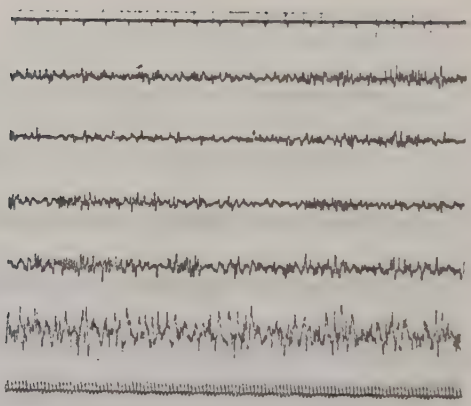


Abb. 12: Dasselbe Tier von Abb. 1o und 11
57' nach Encephabol®.
Beachte die Reduzierung von Spindeln und die Zunahme der Amplitude im HC.
Ableitung und Eichung wie in Abb. 4.

Tabelle III:

Tier Nr.	Max. Häufigkeit	10	20	10 30	20 40	30 50	40 60	50 70	60 80	70 90	80 100	90 110	100 120	110 130	120 140	min. Enc min. Ne
106	2,10	54,8	54,3	74,8	61,9	50,0	38,1	59,5	100,0							
108	1,93	0,0	38,7	100,0	88,1											
109	2,20	45,5	70,0	95,5	100,0	79,5										
110	2,65	41,5	84,9	100,0	90,6	79,2	64,2	45,3								
112	2,50	70,0	100,0	100,0	86,0	72,0	58,0	44,0	32,0							
119	1,28	23,4	70,3	100,0	74,2	46,9	20,3	0,0								
120	1,55	29,0	100,0	56,8	47,7	36,1	27,1	16,8	6,5							
122	2,22	22,5	69,8	100,0	93,2	81,1	67,6	54,1	55,4	56,8	59,0					
123	1,60	3,1	40,6	90,0	100,0	68,8	65,6	62,5	59,4	50,0	62,5					
124	1,30	92,3	100,0	96,2	88,5	79,2	88,5	83,1	74,6	76,9	81,5					
125	2,38	63,0	90,8	88,2	81,9	92,4	94,5	96,6	98,7	100,0						
126	2,60	9,6	28,5	47,7	41,5	39,2	37,7	50,0	75,0	100,0	92,3	78,8	66,9			
M W		37,892	70,658	87,433	66,936	65,855	56,160	51,190	62,700	76,740	73,825					
σ		28,526	25,517	18,129	18,655	19,319	24,947	28,238	31,949	23,424	15,793					
ϵ		8,235	7,366	5,234	5,628	5,825	7,889	8,930	11,296	10,475	7,897					

Mittelwerte der Spindelhäufigkeit unter Encephabol, ausgedrückt in % des Maximalwertes der Einzelversuche

Mittelwerte der Spindelhäufigkeit unter Encephabol, ausgedrückt in % des Maximalwertes der Einzelversuche.

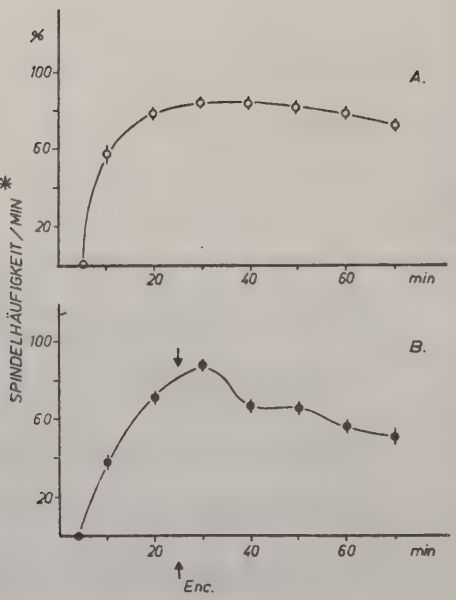


Abb. 13: Angegeben im Prozentsatz der max. Einzelwerte, aus denen hier Mittelwerte und Streuung des Mittelwertes (ê) errechnet und graphisch dargestellt wurden.

A.: Verlauf der Mittelwerte der Spindelhäufigkeit pro Minute nach Nembutal(R)-Gabe, in Abhängigkeit von der Zeit: die Werte wurden der Tabelle I entnommen (Nembutal-Gruppe).

B.: Verlauf der Mittelwerte der Spindelhäufigkeit pro Minute nach Encephabol(R)-Gabe, in Abhängigkeit von der Zeit: (Pfeile): die Werte wurden der Tabelle II entnommen. (Nembutal-Encephabol-Gruppe).

4. Wirkung des Encephabols(R) auf die Barbiturate-Spindeln.

Nach 30 min. Nembutalwirkung zeigt - wie schon beschrieben (Tabelle I) die Spindelhäufigkeit eine deutliche Zunahme. Die Häufigkeit der Barbiturate-Spindeln bleibt aber nach Encephabol(R)-Gabe während 3o - 4o Minuten nicht konstant bestehen wie bei Kontroll-Tieren (Diagramm A in Abb. 13), sondern sie weist einen Rückgang auf (Tabelle III).

Ein Vergleich der beiden Mittelwertkurven zeigt, daß das bei mit Nembutal(R) behandelten Tieren nach Erreichen des Maximums auftretende Plateau nach Encephabol(R)-Gabe durch einen steilen Abfall ersetzt ist (dieser Abfall zeigt sich vor allem nach 2o bzw. 4o min. nach Encephabol(R)-Verabreichung (Abb. 13)).

Die statistische Auswertung der Daten zeigt 2o min. bzw. 4o min. nach Encephabol(R) eine Irrtumswahrscheinlichkeit ("error possibility") von p o,o25 bzw. p o,o5. Die Mittelwerte der Spindelhäufigkeit 4o - 6o min. nach Barbiturate-Gabe der Nembutal-Gruppe und der Nembutal-Encephabol-Gruppe sind also signifikant voneinander verschieden mit einem Unsicherheitsfaktor kleiner als 2,5 % bzw. 5 %.

5. Wirkung des Encephabols(R) auf die Reizschwelle der Formatio reticularis.

Nach 30 Minuten Nembutalwirkung zeigt sich, wie schon beschrieben, eine deutliche Zunahme der Reizschwelle (Tabelle II), welche 3o - 4o´min. unverändert bleibt. Die Dosierung von Encephabol(R) (2oo mg/kg i.p.) ist nicht in der Lage, eine Erniedrigung der Reizschwelle zu erzwingen. Faktisch konnte man keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der Reizschwelle zwischen den beiden Versuchsgruppen beobachten (Tabelle IV und Abb. 14).

Tabelle IV.

Tier Nr.	Ausgangs-Reizstärke V	1o	2o	1o 3o	2o 4o	3o 5o	4o 6o	5o 7o	6o 8o	7o 9o	8o 1oo	9o 11o	1oo 12o	11o 13o	12o 14o	min. Enc. min. Ne.
1o6	o,88	134,1	13o,7	1o1,1	1oo,o	9o,9	94,3	97,7	1oo,o							
1o8	o,35	1o8,6	137,1	71,4	57,1											
1o9	o,7o	115,7	14o,o	117,1	1 14,3	114,3										
11o	1,5o	1oo,o	93,3	88,o	82,7	66,7	6o,o	6o,o								
112	o,45	111 , 1	128,8	131,1	126,7	113,3										
119	o,52	14o,4	192,2	2o7,7	176,9	14o,4	128,7	117,2								
12o	o,3o	166,7	193,3	196,7	166,7	166,7	146,7	2oo,o								
122	1,15	1o4,3	1o6,1	3o4,3	317,4	3o4,3	26o,9	247,8	234,8	2o8,7	191,3					
123	o,7o	1oo,o	128,6	214,3	271,4	257,1	257,1	114,3	128,6	154,3	22o,o					
124	1,1o	1oo,o	12o,o	1o9,1	1o9,1	1o9,1	92,7	97,3	94,5	1o6,4	14o,o					
125	o,55	1o9,1	141,8	143,6	121,8	114,5	1o9,1	13o,9	118,2							
126	o,55	94,5	1o9,o	125,5	125,5	127,3	138,2	14o,o	1o9,o							
MW		115,375	128,742	15o,825	147,467	145,873	143,o78	133,911	13o,85o	156,466	187,767					
σ		21,282	41,o11	67,158	76,415	72,o86	7o,8oo	57,187	52,385	51,184	4o,529					
ε		6,144	11,839	19,387	22,o69	21,735	23,6oo	19,o62	21,386	29,551	23,4oo					

Mittelwerte der Reizstärke unter Ne.-Encephabol, ausgedrückt in % der Ausgangswerte der Einzelversuche

Mittelwerte der Reizstärke unter Nembutal-Encephabol, ausgedrückt in % der Ausgangswerte der Einzelversuche.

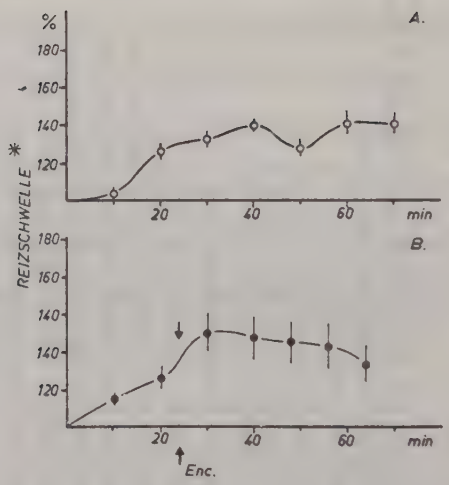


Abb. 14: Angegeben im Prozentsatz der Ausgangsreizstärken der Einzelwerte, aus denen hier Mittelwerte und Streuung des Mittelwertes errechnet und graphisch dargestellt wurden.

A.: Verlauf der Mittelwerte der Reizstärke nach Nembutal-Gabe, in Abhängigkeit von der Zeit: Die Werte wurden der Tabelle II entnommen (Nembutal(R)-Gruppe).

B.: Verlauf der Mittelwerte der Reizstärke nach Encephabol-Gabe (Pfeile), in Abhängigkeit von der Zeit: Die Werte wurden der Tabelle IV entnommen (Nembutal(R)-Encephabol(R)- Gruppe).

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß Encephabol(R) unter unseren Versuchsbedingungen eine statistisch signifikante Verminderung der Häufigkeit der durch Nembutal(R) induzierten Spindeln bewirkt. Hingegen konnten wir keine Veränderung der durch Nembutal (R) erhöhten Reizschwelle für die Auslösung einer arousal reaction feststellen. Einer Diskussion der von uns erhobenen Befunde muß eine Besprechung der Bedeutung der Spindeln und der Wirkung von Nembutal(R) vorausgehen.

Bei schlafenden Tieren sowie unter der Wirkung zentralhemmender Substanzen, wie z.B. der Bartiburate, zeigt das EEG gruppierte Entladungen mit an- und abschwellenden Amplituden, die sogenannten Spindeln. Umfangreiche Untersuchungen beweisen, daß diese Spindeln vor allem von unspezifischen thalamischen Kernen produziert werden. ANDERSON u. Mitarb. (1964) haben gezeigt, daß die unspezifischen thalamischen Kerne eine eigene Rhythmizität haben, die über thalamocortikale Verbindungen die cortikalen Spindeln evozieren. Die durch Barbiturate erzeugten Spindeln sind an Hand von zahlreichen Untersuchungen als Ausdruck einer synchronisierenden Aktivität der

unspezifischen thalamischen Kerne aufzufassen, die nicht mehr von desynchronisierenden reticulären Einflüssen ausgeglichen werden kann. KILLAN u. KILLAN (1958) behaupten, daß eine Zunahme der Rekrutierung unter Barbituraten als Ausdruck der Beseitigung hemmender Einflüsse der Formatio reticularis betrachtet werden kann. Es muß hier festgestellt werden, daß zwischen Rekrutierung und Spindeln sowohl morphologisch wie topographisch eine große Ähnlichkeit besteht. Die elektrische Reizung des aszendierenden reticulären Systems unterdrückt die Rekrutierung (MORUZZI & MAGOUN, 1949); eine pharmakologisch (z.B. durch Barbiturate) oder operativ durchgeführte Ausschaltung der Formatio reticularis (z.B. cerveau isolé) begünstigt das Auftreten von Spindeln. Über die Bedeutung des Thalamus für die Entstehung der Spindeln scheint heute kein Zweifel mehr zu bestehen (BUSER, 1964; ANDERSEN u. Mitarb., 1967). Trotzdem können auch andere Strukturen wie zum Beispiel Nucleus caudatus, diese Entladungen erzeugen (BUCHWALD & Mitarb., 1961). Neuerdings haben DIECKMANN und SASAKI (1970) bewiesen, daß recruiting responses auch von Putamen und Pallidum ausgelöst werden können. Diese Autoren sind jedoch der Meinung, daß diese Antworten über thalamische Kerne zustande kommen und schreiben den thalamo-cortikalen Verbindungen die Fähigkeit zu, die Caudatus-Spindeln zu erzeugen.

Noch nicht völlig geklärt scheint hingegen die Frage, ob die Beteiligung des Cortex unbedingt notwendig ist, um eine Spindelaktivität zu erzeugen. Einige Autoren behaupten, daß auch nach Decortikation noch Spindelentladungen im Thalamus nachzuweisen sind. Jedenfalls zeigt das Auftreten von Spindeln im Cortex nach Einwirkung von Substanzen, die eine Dämpfung der Formatio reticularis hervorrufen, daß ein funktioneller Antagonismus zwischen dem unspezifischen System und aktivierenden Strukturen besteht. Seit den Arbeiten von FRENCH u. Mitarb. (1953), ARDUINI und ARDUINI (1954), KING (1956) und DOMINO (1956) ist es bekannt, daß Barbiturate die EEG-Aktivierung, die bei einer Reizung der Formatio reticularis auftritt, zu hindern bzw. zu vermindern vermögen. Die Frage der Wirkungsweise der Barbiturate in diesem Zusammenhang ist noch nicht völlig geklärt; einerseits wird angenommen, daß Barbiturate auf die polysynaptischen Verbindungen selektiv einwirken, andererseits wird diese Wirkung auf einen Angriff des Pharmakons an speziellen caudalen Strukturen zurückgeführt (MAGNI u. Mitarb., 1961).

Der Beweis einer Erhöhung der Reizschwelle für die Auslösung einer arousal reaction bei Reizung der Formatio reticularis nach

Barbituratmedikation (BRADLEY & KEY, 1958; Paul DAVID u. Mitarb., 1960) scheint zu bestätigen, daß Barbiturate eine Dämpfung der aktivierenden Strukturen bewirken. Im Licht dieser Beobachtung nun müssen wir unsere Ergebnisse diskutieren, um zu einer Deutung der Befunde zu gelangen.

Die Veränderung der Spindelhäufigkeit nach Verabreichung von Encephabol(R) zeigt, daß das Medikament eine Wirkung entweder direkt auf die unspezifischen thalamischen Kerne oder auf die Formatio reticularis ausübt. Wenn wir aber eine Wirkung - im Sinne einer Bahnung - auf die Formatio reticularis annehmen, die gerade wegen des Antagonismus zwischen den unspezifischen Kernen des Thalamus und den aktivierenden reticulären Strukturen eine Abnahme der Häufigkeit der Spindeln bewirken könnte, müßten wir gleichzeitig eine Erniedrigung der Reizschwelle unter Encephabol(R) fordern. Diesen Befund konnten wir aber nicht erheben. Dieses führt dazu, daß wir die Wirkung des Encephabols(R) weder auf einen Angriffspunkt an der Formatio reticularis in ihren caudalen, noch in ihren rostralen Teilen zurückführen dürfen; sonst müßten wir neben einer Rarefizierung der Spindelaktivitäten auch eine Erniedrigung der Reizschwelle beobachten. Nach ARDUINI und ARDUINI (1954) wie auch nach FRENCH u. Mitarb. (1953) blockieren Barbiturate die

medialen polysynaptischen Verbindungen im Hirnstamm. BRADLEY et al. hat einen Anstieg der Reizschwelle unter kleinen Dosierungen von Barbituraten nachgewiesen. Andererseits ist es bekannt, daß Pharmaka, die eine Erniedrigung der Reizschwelle verursachen, die bioelektrische Aktivität im Cortex desynchronisieren und bei Cerveau-isolé-Präparationen die Spindeln blockieren.

Neuerdings hat DOLCE (1970) über die Wirkung von Encephabol(R) berichtet. Die i.v.-Verabreichung von Encephabol(R) bewirkt diesem Autor zufolge eine Desynchronisation im Cortex und eine Unterdrückung der Spindelaktivitäten. Diese Veränderungen wurden auch bei Cerveau-isolé - Präparationen beobachtet. Der Autor denkt infolgedessen an eine direkte Wirkung des Stoffes auf die neocortikalen Strukturen und meint, daß dieser Effekt durch eine direkte Wirkung auf das unspezifisch aktivierende mesencephale System nicht zu erklären sei. Diese Folgerung schließt aber nicht aus, daß eine Desynchronisation unter anderem auch über den Hypothalamus und über die thalamischen Kerne erfolgen kann. Die Möglichkeit, eine arousal reaction durch Reizungen in thalamischen Kernen und im Hypothalamus auszulösen, ist seit langem bekannt. (Siehe Übersicht bei KRUPP u. MONNIER, 1966; und YOKOTA und FUJIMORI, 1964). Diesen Versuchen zufolge wäre eine Desynchronisation im Cortex durch diese Strukturen ohne weiteres

möglich.

Die von uns beobachtete Verminderung der Spindelhäufigkeit weist darauf hin, daß zweifellos die unspezifischen thalamischen Kerne auf irgendeine Weise von dem Pharmakon beeinflußt werden; möglicherweise aber nicht im Sinne einer Bahnung, sondern einer Hemmung. Falls unter Encephabol(R) eine Fazilitation des Rekrutierungssystems zustande käme, müßten wir eine Steigerung und eine stärkere Ausprägung der Spindelhäufigkeit beobachten. Es ist schwer, diese Befunde mit denjenigen von DOLCE zu vereinbaren, zumal der Verfasser eine Bahnung der "Augmenting - und Recruiting response" festgestellt hat.

Auch die Zunahme der ersten positiven Welle der sensorischen Reaktionspotentiale ("evoked potential") kann man weder auf eine Erniedrigung der Schwelle für den sensorischen Input (Zunahme der Erregbarkeit), noch auf eine pharmakologische Aktivierung des unspezifischen aszendierenden Systems, welches die Bereitschaft des Cortex bahnt, erklären. Eine gesteigerte Erregbarkeit des Cortex bewirkt nämlich eine Zunahme der langsamen negativen Wellen, nicht aber - oder zumindest nicht nur - der ersten positiven Wellen. Wir wissen jedoch, daß die erste positive Welle der evoked potential Ausdruck des afferenten Impulses der spezifischen thalamocortikalen Verbindungen darstellt; die negativen Wellen hingegen werden zusammen mit der zweiten positiven Welle als Dendriten bzw.

als postsynaptische Aktivität und deshalb als direkte cortikale Aktivität gedeutet (PERL u. WHITLOCK, 1955).

SIERRA u. Mitarb. (1963) haben beobachtet, daß die Wirkung des Pharmakons eindeutig dosisabhängig ist. Sie meinen, daß der Effekt über rhinencephale Strukturen, vor allem über den Nucleus amygdylae zustande käme.

Es stellt sich nun die Frage nach der Deutung unserer eigenen Befunde. Da eine Wirkung auf die durch Nembutal(R) gedämpfte Formatio reticularis nicht wahrscheinlich ist (keine Erniedrigung der Reizschwelle), liegt die Annahme nahe, daß Encephabol(R) unter unseren Versuchsbedingungen eine direkte Wirkung auf das thalamische rekrutierende System ausübt (TISSOT u. MONNIER, 1959). Dies schließt aber nicht aus, daß Encephabol bei unbehandelten Tieren auch eine Wirkung auf die Formatio reticularis hat. Wir wissen z.B., daß Amphetamin zwar in der Lage ist, eine arousal reaction auszulösen, aber auch mit hohen Dosierungen das durch Barbiturate induzierte EEG-Bild nicht zu modifizieren vermag (BRADLEY u. ELKES, 1957). Die Versuche von ANDERSEN u. Mitarb. (1967) zeigen, daß unspezifische thalamische Kerne eine eigene Rhythmizität aufweisen, wodurch sie den Rhythmus der mit ihnen verbundenen cortikalen Gebiete kontrollieren können.

Man spricht nicht nur von cortikalen Spindeln, sondern - und vor allem auch - von thalamischen Spindeln (ANDERSEN u. SEARS, 1964). Da aber die cortikalen Barbituratspindeln durch Impulse der thalamo-cortikalen Verbindungen ausgelöst werden, ist es wahrscheinlich, daß die Fähigkeit der thalamischen Neurone, unabhängige rhythmische Entladungen zu erzeugen, unter Encephabol(R) herabgesetzt ist.

Es ist interessant zu vermerken, daß Mephenesin die durch Reizung in unspezifischen thalamischen Kernen evozierten recruiting responses und arousal reaction dämpft, ohne jedoch eine Wirkung auf die durch Formatio reticularis-Reizung hervorgerufene arousal reaction zu zeigen. Ein Vergleich zwischen dieser Wirkung des Mephenesin(R) und der Hemmung der Spindeln durch Encephabol(R) scheint zwar gewagt, aber keineswegs unmöglich. Wenn wir annehmen, daß die durch Reizung der Formatio reticularis ausgelöste arousal reaction nicht über unspezifische thalamische Kerne, sondern über extrathalamische Verbindungen zustande käme, wäre das Fehlen der oben genannten Parallelität dadurch erklärbar. Daraus könnte man schließen, daß Encephabol bei mit Nembutal(R) vorbehandelten Tieren die unspezifischen thalamischen Kerne hemmt, ohne daß es eine Wirkung auf die aufsteigenden extrathalamischen retikulären Afferenzen hat.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden an 23 Albino-Ratten weiblichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 150 g durchgeführt. Unter Äthernarkose wurden die Tiere intubiert, durch eine i.p.-Injektion mit Tubocurarin und Succinylcholin (2 mg/kg bzw. 80 mg/kg) immobilisiert und anschließend mit der Beatmungspumpe (Philipps & Bird 70/886) mit einer Frequenz von ~60 Minuten künstlich beatmet. Unter Lokalanaesthesie (1 %ige adrenalinfreie Novocainlösung) wurde der Schädel des Tieres dann in dem stereotaktischen Gerät (Stoelting 5 1200) fixiert, die knöcherne Schädeldecke freigelegt: Durch Bohrlöcher wurden 6 cortikale Elektroden epidural gelegt. Stereotaktisch wurden dann bipolare Elektroden im Hippocampus und Formatio reticularis implantiert. Die genannten Elektroden wurden an eine am Nasenbein befestigte Kunststoffbrücke bzw. longitudenalen Stift durch Zahnzement fixiert. Ein 8 bzw. 16-Kanal-EEG-Gerät der Firma Schwarzer wurde zur Registrierung der bioelektrischen Aktivität benutzt.

Von Cortex und Hippocampus wurde uni- und bipolar abgeleitet. Zusätzlich wurde das EKG der Tiere laufend registriert. Während der Versuchsdauer befand sich das Tier in einem verdunkelten Faraday'schen Käfig. Zur Reizung der Formatio reticularis für die Bestimmung der

Schwelle der arousal reaction benutzen wir das Gerät der Firma Tönnies R 61, wobei wir Impulsfrequenz und Dauer konstant hielten und nur die Reizstärke veränderten, um die Reizschwelle zu bestimmen.

Für die operative Vorbereitung wurden etwa 2 Stunden benötigt. Nach Anschluß an das EEG-Gerät wurden eine halbe Stunde unter normalen Bedingungen abgeleitet. Dann nach Nembutal(R)-Gabe (5 mg/kg). Bei der ersten Gruppe (11 Tiere) wurde danach Nembutal (5 mg/kg i.p.) verabreicht und während ca. 1oo - 12o Minuten abgeleitet; bei der zweiten Gruppe (12 Tiere) wurde 25 - 35 Minuten nach Nembutal zusätzlich 2oo mg/kg Encephabol(R) gegeben. Während der gesamten Ableitungszeit wurde die Formatio reticularis gereizt um die Reizschwelle zur Auslösung einer arousal reaction zu bestimmen und außerdem wurde die Häufigkeit der durch Nembutal erzeugten Spindeln ausgewertet.

ERGEBNISSE

Wie erwartet, fanden wir bei den Tieren während der Ableitung ohne Medikament im Cortex eine niedergespannte, schnelle Aktivität, und im Hippocampus eine Mischaktivität; diese Aktivität hängt von dem Wachzustand ab. 3 - 6 Minuten nach Gabe von 5 mg/kg Nembutal

setzte eine regelmäßige Spindelaktivität ein, die nach 4o Minuten ein ungefähr 3o - 4o Minuten konstant bleibendes Maximum aufwies (84 - 64 % in der Mittelbewertung, bezogen auf das Maximum der Spindelhäufigkeit der Einzelversuche). Bei dem Versuch durch Formatio reticularis-Reizung eine arousal reaction zu erzeugen, wurden signifikant größere Spannungen benötigt, nämlich eine Steigerung von 1oo auf 14o % der Ausgangsreizstärke. Die Pyrithioxin-Injektion (2oo mg/kg i.p.) 3o Minuten nach Nembutalgabe bewirkte nach einer Latenz von ca. 3o - 5o Minuten eine Spindelhäufigkeits-abnahme von 87 auf 52 % in der Mittelwertskurve. Gleichzeitig kam es zu einer Zunahme der schnellen cortikalen Aktivität sowie zu einer Amplitudenzunahme im Hippocampus. Die Reizschwelle jedoch zur Auslösung einer arousal reaction wurde nicht signifikant verändert.

DISKUSSION

Als Erklärung für die nach Pyrithioxin-Gabe festgestellte Abnahme der Häufigkeit der durch Barbiturate erzeugten Spindeln könnte entweder eine Erregung des aktivierenden retikulären Systems oder eine Hemmung der unspezifischen thalamischen Kerne in Frage kommen.

Im ersten Fall müßte jedoch eine Verminderung der Reizschwelle der Formatio reticularis hinzukommen. Diese fehlende Parallelität macht

die Erklärung durch Hemmung unspezifischer thalamischer Kerne wahrscheinlicher. Voraussetzung für diese Annahme wäre jedoch, daß die durch die Formatio reticularis - Reizung ausgelöste arousal reaction über extrathalamische Verbindungen zustande kämen. Dieser Wirkungsmechanismus wäre dann demjenigen von Mephenesin gewissermaßen ähnlich, welches die arousal reaction bzw. die Recruiting responses, die durch Reizung der unspezifischen thalamischen Kerne provoziert sind, hemmt.

VII. LITERATUR

ANDERSEN, P., ANDERSSON, S.A., LØMO, T.:
Nature of thalamo-cortical relations during spontaneous barbiturate spindle activity.
J. Physiol. 192, 283-307 (1967)

ANDERSEN, P., SEARS, T.A.:
The role of inhibition in the phasing of spontaneous thalamo-cortical discharge.
J. Physiol. 173, 459 - 480 (1964)

ARDUINI, A., ARDUINI, M.G.:
Effects of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism.
J. Pharmacol. exp. Ther. 110, 76-85 (1954)

BECKER, K., HOYER, S.:
Hirnstoffwechseluntersuchungen unter der Behandlung mit Pyrithioxin.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 188, 200-209 (1966)

BENTE, D.:
zit. nach BOCHNIK et al. (1964)

BOCHNIK, H.-J., AKSOY, F., BARRIOS, P., BEHNISCH, G., BROSZIO, E., COSACK, A., FREUDENBERG, H., HEEPE, W., HÜBNER, W., KAPPE, G., KUNERT, P., LEGEWIE, H., MENTZOS, St., PITTRICH, W., REUSCHER, E., ROGALLA, G., ROGALLA, W., WENZEL, H.:
Ein Analysemodell für klinische Verbundforschung. Multifaktorelle Untersuchung der Pyrithioxinwirkung nach Schlafentzug bei gesunden Studenten.
Fortschr.Neurol.Psychiat. 32, 400 - 425 (1964)

BRADLEY, P.B., KEY, B.J.:
The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain.
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 1o, 97 - 11o (1958)

BRADLEY, P.B., ELKES, J.:
The effects of some drugs on the electrical activity of the brain.
Brain 80, 77 - 117 (1957)

BREMER, F.:
Cerveau isolé et physiologie du sommeil.
C.R. Soc.Biol.(Paris) 118, 1235 - 1242 (1935)

BUCHWALD, N.A., WYERS, E.J., OKUMA, T., HEUSER, G.:
The caudate spindle. I. Electrophysiological properties.
Electroenceph.clin. Neurophysiol. 13, 5o9 - 518 (1961)

BUSER, P.:
Thalamic influences on the EEG.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 16, 18 - 26 (1964)

DARGE, W., LISS, E., OEFF, K.:
Zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus von ^{35}S-Pyrithioxin im Tierversuch.
Arzneimittel-Forsch. 19, 5 - 9 (1969)

DIECKMANN, G., SASAKI, K.:
Recruiting responses in the cerebral cortex produced by putamen and pallidum stimulation.
Exp.Brain Res. 1o, 236 - 25o (197o)

DIETMATH, H.E.:
Der Einfluß von Vitamin B_6 und von Pyrithioxin (Encephabol) auf Tiefenableitungen aus dem limbischen System des Menschen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 72, 375 - 378 (1966)

DOLCE, G.:
Neurophysiologische Untersuchungen zur Wirkung von Pyrithioxin auf das zentrale Nervensystem der Katze.
Pharmakopsychiat. 3, 355 - 370 (1970)

DOMINO, E.F.:
A pharmacological analysis of the functional relationship between the brain stem arousal and diffuse thalamic projection systems.
J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 449 - 463 (1955)

FIFKOVA, E., MARSALA, J.:
Stereotactic atlas. In: BURES, J., PETRAN, M., ZACHAR, J.:
Electrophysiological methods in biological research.
Prag: Czecheslovak Acad. of Sci. 1967

FRENCH, J.D., VERZEANO, M., MAGOUN, H.W.:
A neural basis of the anaesthetic state.
Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 69, 519 - 529 (1953)

FÜNFGELD, E.W.:
Zur Wirkungsweise von Pyrithioxin bei Patienten mit diffusen oder umschriebenen zerebralorganischen Störungen.
Med. Klin. 58, 1197 - 1201 (1963)

HOTOVY, R., ENENKEL, H.J., GILLISSEN, J., JAHN, U., KRAFT, H.-G., MÜLLER-CALGAN, H., MÜRMANN, P., SOMMER, S. STRULLER, R.:
Zur Pharmakologie des Vitamins B_6 und seiner Derivate.
2. Mitteilung: Pyrithioxin.
Arzneimittel-Forsch. 14, 26 - 29 (1964)

JOUVET, M.:
Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique.
Arch.ital.Biol. 100, 125 - 166 (1962)

KILLIAM, K.F., KILLIAM, E.K.:
Drug action on pathways involving the reticular formation.
In: Reticular formation of brain. Ed. JASPER, H.H., PROCTOR, L.D., KNIGHTON, R.S., COSTELLO, R.T.
Boston: Little, Brown & Co. 1958

KING, E.E.:
Differential action of anesthetics and interneuron depressants upon EEG arousal and recruiting responses.
J. Pharmacol.exp.Ther. 116, 404-417 (1956)

KRUPP, P., MONNIER, M.:
The unspecific ultralamenary modulating system of the thalamus.
Int.Rev.Neurobiol. 9, 45 - 95 (1966)

KÜNKEL, H., WESTPHAL, M.:
Quantitative EEG analysis of pyrithioxine action.
Pharmakopsychiat. 3, 41 - 50 (1970)

LUSTIG, B.:
Klinische Erfahrungen mit Pyrithioxin in der Psychiatrie.
Ärztl. Prax. 15, 1401 - 1402 (1963)

MAGNI, F., MORUZZI, G., ROSSI, G.F., ZANCHETTI, A.:
EEG arousal following inactivation of the lower brain stem by selective injection of barbiturate into the vertebral circulation.
Arch.ital.Biol. 99, 33 - 71 (1961)

MORUZZI, G., MAGOUN, H.W.:
Brain stem reticular formation and activation of the EEG.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1, 455 - 473 (1949)

MORUZZI, G.:
Reticular influences on the EEG.
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 16, 2 - 17 (1964)

MÜLLER-CALGAN, H., HOTOVY, R.:
Der Einfluß von Pyridoxol und von zwei Pyridoxoldisulfiden auf das Verhalten von Katzen und Rhesusaffen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 243, 314 (1962)

NOWAK, H., SCHORRE, G.:
Untersuchungen zum Metabolismus von Pyrithioxin.
Arzneimittel-Forsch. 19, 11 - 15 (1969)

PAUL-DAVID, J., RIEHL, J.-L., UNNA, K.R.:
Quantification of effects of depressant drugs on EEG activation response.
J. Pharmacol. exp.Ther. 129, 69 - 74 (1960)

PERL, E.R., WHITLOCK, D.G.:
Potentials evoked in cerebral somatosensory region.
J. Neurophysiol. 18, 486 - 501 (1955)

QUADBECK, G., LANDMANN, H.R., SACHSSE, W., SCHMIDT, I:
Der Einfluß von Pyrithioxin auf die Blut-Hirnschranke.
Med.exp.(Basel) 7, 144 - 154 (1962)

QUADBECK, G., CLAVER, B., MINET, G.:
Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das Höhen-EEG der Ratte.
Arzneimittel-Forsch. 14, 563 - 565 (1964)

ROSENAU, H.:
Zentrale Hörprüfungen als Testverfahren für Neuropharmaka.
Münch.med.Wschr. 104, 330 - 331 (1962)

SIERRA, G., REINOSO-SUAREZ, F.:
The influence of pyridoxine disulphide on the electro-encephalogram of free, unanaesthetized cats.
Med. exp. (Basel) 9, 84 - 92 (1963)

STUMPF, Ch.:
Drug action of the electrical activity of the hippocampus.
Int.Rev.Neurobiol. 8, 77 - 138 (1965)

SUGAYA, E., KARAHASHI, Y., FUJIMORI, A., IZUMI, C., HARUKI, F., SUGAYA, A.:
Effect of psychostimulant drugs upon the direct cortical response of cat.
Keiro J.Med. 16, 83 - 91 (1967)

TEIJEIRA, J., MARTINEZ-LAGE, M.:
Efecto protector de la piridoxina y del disulfuro de piridoxina sobre la intoxicacion alcoholica aguda experimental.
Rev.Med.Estud.gen.Navarra 4, 332 - 335 (1960)

VODOPIVEC, M.:
Über therapeutische Versuche mit Pyrithioxin bei migränösen Störungen.
Praxis 54, 1051 - 1054 (1965)

WIECK, H.H., WEIS, A., BRILMAYER, H.:
Abhängigkeit der corticalen Spindelaktivität vom Serumbarbituratspiegel.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 189, 153 - 163 (1966)

YOKOTA, T., FUJIMORI, B.:
Effects of brain-stem stimulation upon hippocampal electrical activity, somatomotor reflexes and autonomic functions.
Electroenceph. clin.Neurophysiol. 16, 375 - 382 (1964)

ZITA, G., NEUMAYER, E.:
Hirnleistung und zerebrale Szintigraphie im Alter.
Wien.klin.Wschr. 79, 14 - 17 (1967)

Herrn Dr.med.M. MORTILLARO, Leiter der
Abteilung für Klinische Neurophysiologie
an der Universitäts-Nervenklinik Homburg/Saar,
bin ich für die Überlassung des Themas und
Rat und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit
sehr dankbar.

LEBENSLAUF

Am 20. Juli 1945 wurde ich in Bad Ischl/Österreich als Tochter des Professors Dr. H.-H. Meyer und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Koenig, geboren. Ende 1945 siedelten meine Eltern nach Heidelberg um, wo ich die Volksschule und die ersten drei Jahre des Realgymnasiums absolvierte. Im Dezember 1958 zogen meine Eltern nach Homburg/Saar, dort beendete ich 1965 meine Schulausbildung mit dem Abitur.

Zum Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, wo ich nach 5 Semestern mein Physikum bestand, um anschließend 1 Semester in Wien, 3 Semester in Homburg/Saar zu studieren und dann nach weiteren 2 Studiensemestern im November 1970 an der Universität Heidelberg mein Medizinisches Staatsexamen abzulegen.

Die Medizinalassistentenzeit begann ich in Homburg/Saar, wo ich von Januar bis April 1971 am Institut für Pharmakologie und Toxikologie tätig war. Zur Zeit arbeite ich auf der Inneren Abteilung der Diakonissenanstalt in Flensburg.

Im August 1969 heiratete ich den Arzt Jürgen Woischwill.